Aus der Poliklinik für Erkrankungen, Verletzungen und Mißbildungen der Mundhöhle und der Kiefer (Professor Dr. Ernst)

Ueber hartnäckige Zahnfleischblutungen bei erhöhter Blutungsbereitschaft und deren Behandlung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms Universität zu Berlin

vorgelegt von

Martin Thierfelder

aus Plauen i. V.

1. Juni 1934

378

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. Gocht
Referent: Professor Dr. Ernst
Korreferent: Geheimrat Professor Dr. Sauerbruch

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonder-Abdruck aus der Zahnärztlichen Rundschau 1934

Bluten des Zahnfleisches

Wenn heute in der täglichen Praxis so viele Patienten um ärztliche Hilfe nachsuchen mit der Angabe, daß ihr Zahnfleisch „sehr leicht blute", so erfordert es in den allermeisten Fällen keinen großen Aufwand ärztlicher Kunst, dieses Uebel zu beseitigen oder doch so viel zu bessern, daß die Unannehmlichkeiten, vielleicht auch auftretende leichte Schmerzen, für die Betroffenen wegfallen; denn wir kennen Grund und Ursache. Fast alle Fälle von Zahnfleischblutungen beruhen *auf entzündlicher Grundlage* und sind *Symptome der einfachen Gingivitis* mit ihren Folgezuständen oder der *Paradentose,* deren Aetiologie zwar noch nicht restlos geklärt ist, deren entzündliche Komponente aber feststeht und auch therapeutisch beeinflußt werden kann. Die damit einhergehenden *Epitheldefekte,* die dem Auge durchaus nicht sichtbar sein müssen, bedingen die *Widerstandslosigkeit des hyperämischen Gewebes gegenüber äußeren Einwirkungen,* und es bedarf nur eines geringen Anlasses, um die Blutung hervorzurufen. Diesen Anlaß kann schon das Kauen oder Bürsten abgeben, oder die Blutungen lokalisieren sich an überhängenden Füllungen, überstehenden Kronenringen, Zahnsteinansatz oder scharfen Kanten kariöser Höhlen. Die braune Färbung der Papillenspitzen deutet auf wiederholt stattgefundene Blutungen hin und entsteht durch den Blutabbau, wobei das bräunliche Hämosiderin liegenbleibt. Die Behandlung dieser Fälle beschränkt sich auf die Beseitigung des Uebels und geordnete Mundpflege. Die Entzündung wird dann zurückgehen, die Epitheldecke wird sich schließen, die leichte Verletzlichkeit wird wegfallen, und die häufigen Blutungen hören auf.

Diesen auf entzündlicher Grundlage beruhenden Zahnfleischblutungen mit normalem Heilungsverlauf stehen nun solche gegenüber, bei denen eine einmal einsetzende Blutung nicht ohne weiteres zum Stillstand kommt, die aber glücklicherweise viel seltener sind. Hierbei scheint zunächst die Frage wichtig zu sein, wie es denn überhaupt zum

Stillstand einer Blutung

kommt. Wenn man bei einer nach außen hin blutenden Wunde beobachtet, wie sich der Blutstrom nach und nach verlangsamt

und schließlich zum Stillstand kommt, so ist das Sinnfälligste das *Blutgerinnsel,* das die Wunde bedeckt. Die Gerinnung braucht deshalb noch nicht der einzige Faktor zu sein, der diesen Blutungsstillstand herbeiführt; denn, was sich mikroskopisch klein und in der Tiefe der Wunde abspielt, können wir nicht ohne weiteres erkennen. Das Blut in der Wunde kommt aus der Gefäßbahn, und Eberth und Schimmelbusch konnten schon zeigen, daß sich *ein blutendes Gefäß durch Thrombose verschließt.* Nach ihren Versuchen treten die Blutplättchen an einer geschädigten Stelle sofort aus dem verlangsamten Blutstrom heraus in die Randzone und bleiben haften, immer mehr kommen hinzu und ballen sich zusammen. Dieses Haften ist nicht rein mechanisch zu erklären, sondern eine *klebrige Ausscheidung,* die dem *Fibrin* entspricht, führt zur *Agglutination.* Dann erst kommen die Leukozyten hinzu, die bereits mit feinsten Fibrinfäden verstrickt sind, und damit ist auch die Gerinnung des Gesamtblutes mit Einschluß aller seiner Bestandteile im richtigen Zahlenverhältnis in die Wege geleitet. Die Thrombose und die Gerinnung unterstützen sich gegenseitig in der Weise, daß die Thrombose während der Gerinnung Zeit findet, die Festigkeit ihres Agglutinates zu erhöhen und damit auch wieder einen gesicherten Boden für das Haften des Gerinnsels abgibt. Dann erst ist die Wunde soweit versorgt, daß sie dem wiedereinsetzenden normalen Blutstrom ohne Gefahr einer Nachblutung Widerstand entgegensetzen kann. Damit ist auch der dritte Faktor des „Blutstillungsmechanismus", wie Morawitz dies nennt, erwähnt, der zeitlich an erster Stelle zu nennen wäre: Die Gefäßreaktion. In dem bekannten Froschzungen-Präparat kann unter dem Mikroskop gezeigt werden, daß sich die kleinsten Gefäße, die Kapillaren, nach einer gesetzten Wunde auf die einfachste Weise, nämlich durch *Verklebung ihres Endothelrohres,* verschließen können. Diese Reaktion wird *auf vasoneurotischen* Einfluß zurückgeführt. Bei größeren Gefäßen würde dieser einfache Mechanismus freilich nicht ausreichen, um dem Innendruck der Gefäßbahn standzuhalten. Hier tritt der *Wundverschluß mit Thrombose und Gerinnung* ein, der allerdings nur ermöglicht wird, wenn ihn das nachströmende Blut nicht an seinem Aufbau mechanisch behindert. Die Natur hat zu einem weiteren Mittel gegriffen. Stegemann hat es die *„Selbststeuerung des Kreislaufs"* genannt. *Der Innendruck des durchtrennten Gefäßes sinkt ganz erheblich, und die benachbarten unverletzten Gefäße füllen sich prall mit Blut.* Im Wundgebiet kommt der Blutstrom fast zum Stillstand bis weit hinauf. Jetzt sind die Entstehungsbedingungen für den Thrombus mit anschließender Gerinnung geschaffen. Wenn der Wundverschluß dann seine nötige Festigkeit erlangt hat, kann der Blutstrom wieder unvermindert und auch ohne Gefahr der Nachblutung in das Wundgebiet zurückkehren. Bei Ausschaltung der Gefäßnerven durch Kokain fehlt dies *Symptom der Selbststeuerung.*

Die drei Faktoren, die zum Blutungsstillstand führen und damit die Vorbedingung sind für eine normale Heilung, sind demnach *die Gefäßreaktion, die Thrombose und die Gerinnung.*

In bezug auf die Wichtigkeit für den Blutstillungsvorgang ist jeder dieser Anteile verschieden bewertet worden. Diese Frage gewinnt das eigentliche Interesse beim anormalen Ablauf dieses Geschehens, bei den

hämorrhagischen Diathesen.

Bei den Versuchen, diese Krankheitsfälle mit ihren so häufigen Varianten zu ordnen und bestimmte Symptomenkomplexe zu Einheiten zu formen, sind große Fortschritte der Methodik gemacht worden. Und gerade in den letzten Jahren sind Tatsachen festgestellt worden, die uns das Wesen dieser Krankheiten besser erkennen lassen. Eine Richtung, die ihre Vertreter in Stegemann, Roskam, W. Schulz und Stephan findet, sieht in der Gefäßwirkung den Hauptfaktor des Blutstillungsvorganges und baut darnach ihre Anschauung über die hämorrhagischen Diathesen auf.

v. Bernuth konnte unter Bezugnahme auf die Untersuchungsergebnisse von Magnus mit Hilfe des photographischen Okulars und des Mikromanipulators zeigen, daß bei Hämophilie die Kapillarwände nach Durchtrennung sich nicht schlossen und verklebten. In dem einzigen zur Untersuchung gelangten Falle von Werlhofscher Krankheit schlossen sie sich. Stephan nimmt an, daß bei pathologischen Zuständen eine Aenderung des Kapillartonus besteht, die entweder auf einer Störung des Endothelzellebens oder auf einem Versagen der sympathischen Innervation beruht. In diesen Fällen besteht *höchste Verletzlichkeit der Gefäßwände,* und der Rumpel-Leedesche Stauungsversuch am Oberarm fällt positiv aus, d. h. 3—5 Minuten nach Anlegen einer Stauungsbinde am Oberarm treten unterhalb der Binde zahlreiche Petechien und Suggillationen auf. Stephan lehnt die spontane Entstehung der Hämorrhagien entschieden ab und erklärt sie durch das „innere Trauma" infolge des Druckes der Blutflüssigkeit. Das ist meines Erachtens kein Punkt, um den gestritten zu werden braucht; denn ob wir diesen Vorgang durch das „innere Trauma" oder das „physiologische Trauma" begründen, oder ob wir ihn als Spontanblutung bezeichnen wollen, erscheint mir als eine Angelegenheit der Willkür. Das berührt auch die feststehenden Tatsachen nicht. Durch Wrights anerkannte Entdeckung, daß die Thrombozyten aus den Megakariozyten, den Knochenmarksriesenzellen, stammen, kommt Stephan auf die *Bedeutung der Endothelzelle* und macht von ihrer Resistenz letzten Endes auch im Kapillarrohr und von ihrem morphologischen und funktionellen Zustand den Ablauf einer Blutung abhängig. Durch vitale Karminspeicherung stellt er sein „Gerinnungsorgan" fest, das die Reticulumzellen der Milz, der Hämolymphdrüsen,

des Netzes, der Leber und die gesamte endotheliale Zellmasse umfaßt. Die Milz erscheint ihm dabei besonders zu einer krankhaften Tätigkeit beeinflußbar zu sein. Ihre Dysfunktion bei hämolytischem Icterus, gewissen Perniciosafällen, Typhus und einigen hämorrhagischen Diathesen verändere den Endotheltonus. Der positive Ausfall des Endothelsymptoms nach Rumpel-Leede und die verlängerte Blutungszeit dienen ihm als Beweis seiner Anschauungen. Doch räumt er den endokrinen Dysfunktionen sowie den direkten toxischen Endothelschädigungen und Störungen der Innervation die gleiche Veranlassungsmöglichkeit ein. Der innersekretorische Einfluß auf das Gefäßsystem bei Basedowscher Krankheit und Dysovarie kann wohl auch nicht geleugnet werden und findet allgemein als Tatsache Anerkennung.

Als man erkannte, daß man eine unmittelbare Wundblutung von einer Nachblutung zu unterscheiden habe, die mitunter nach Ablauf der Gefäßreaktion eintrat, lag der Gedanke nahe, bei hartnäckigen Blutungen den Fehler oder die Anomalie im Ablauf der Thrombose und der Gerinnung zu suchen. Angestellte Blutuntersuchungen auf die Färbbarkeit und Zahlenverhältnisse der Bestandteile lenkten dabei die Aufmerksamkeit auf die Thrombozyten, die man in vielen Fällen vermindert fand. Der Amerikaner Duke war der erste, der auf die Bedeutung der Blutplättchen hinwies. Ihm verdanken wir auch die scharfe Abtrennung der Blutungszeit von der Gerinnungszeit. Um die Blutungszeit zu bestimmen, stach er in das Ohrläppchen oder die Fingerbeere ein und zählte die auf Fließpapier aufgefangenen Blutstropfen in der Zeiteinheit. Frank hat diese Methode ausgebaut und ihre Bedeutung schärfer umrissen. Wenn die Blutung aus kapillären oder präkapillären Gefäßen bei normaler Gerinnungszeit lange besteht, handelt es sich nach Duke und Frank um eine exzessive Verminderung der Blutplättchen. Diese Krankheitsform nennt Frank

Thrombopenie

und will damit zum Ausdruck bringen, daß einerseits eine Verminderung der Thrombozyten vorliegt, andererseits aber auch die Thrombusbildung in ihrem regelmäßigen Ablauf gehindert sei. Diese Thrombopenien können symptomatisch in Erscheinung treten bei *Infektionskrankheiten, Intoxikationen mit Salvarsan, Benzol und bei Blutfleckenkrankheiten*, doch kommen sie auch idiopathisch als akute Erkrankungen oder als chronischer Dauerzustand vor. Von der Bedeutung der Blutplättchen ausgehend, bauen sich die Anschauungen von Loeb, Aschoff, Duke, Frank und Morawitz auf. Als dritter Blutstillungsfaktor kommt die *Gerinnung* in Betracht, die in frühester Zeit als dominierendes Moment angesehen wurde. Aber gerade in der Pathologie der meisten hämorrhagischen Diathesen spielt die Gerinnung eine untergeordnete Rolle. Bei der Hämophilie, die wir nach Frank und Schloeßmann unter den hämorrhagischen Diathesen

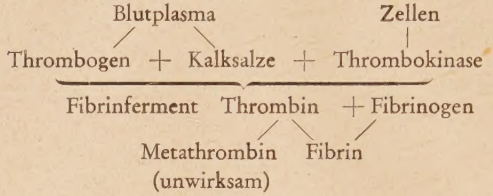
als scharf abgegrenzte Krankheitseinheit herausnehmen können, kommt ihr eine allerdings beachtliche Bedeutung zu; denn die Hämophilie ist die einzige Krankheitsform, bei der von vornherein die Gerinnung in vitro eine Abweichung von der Norm zeigt. Das schließt nicht aus, daß bei anderen hämorrhagischen Diathesen die Gerinnung verzögert sein kann. Bei der hepatischen Pseudohämophilie kann das eigentliche Gerinnungsproblem außer acht bleiben; denn Franks Feststellung, daß hierbei auftretende Gerinnungsverzögerungen nur in schweren, lange andauernden Fällen zu beobachten sind, und daß das endlich doch eintretende Gerinnungsprodukt im Gegensatz zur Hämophilie sehr fest ist, läßt eine unmittelbare Beteiligung der Gerinnung an der Pathologie der hepatischen Pseudohämophilie mit größter Wahrscheinlichkeit ausschließen. Zum Verständnis des Wesens der Hämophilie erscheint mir eine kurze Darlegung der wichtigsten Blutgerinnungstheorien notwendig und soll hier im Anschluß an den Blutstillungsmechanismus Platz finden.

Der physiologische Blutgerinnungsvorgang

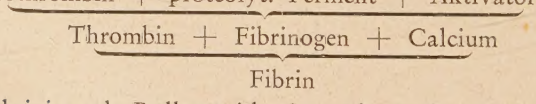
ist ein extravaskuläres Geschehen. Schloeßmann hat ihn einen *Absterbeprozeß* genannt. Nach der Gerinnung trennt sich das Coagulum in Blutkuchen und Serum. Im Blutkuchen finden wir alle zelligen Blutelemente durch straffe Fibrinfäden verstrickt im gleichen Zahlenverhältnis wie in der kreisenden Blutflüssigkeit wieder, während bekanntlich das Serum eine Lösung verschiedener Eiweißkörper wie Serumalbumin, Serumglobulin und Fibringlobulin darstellt. Experimentell kann man den Vorgang der Gerinnung bezüglich der Zeitdauer beeinflussen. *Wärme beschleunigt ihn, einige Salze, Oxalate, Fluoride, Zitrate und das Hirudin wirken verzögernd.* Das Blutplasma enthält außer dem Serum noch die Vorstufen des Fibrins, vielleicht auch nur das Fibrinogen. Das Plasma ist experimentell nur durch Zentrifugieren frischen Zitratblutes zu gewinnen, weil ja ohne gerinnungshemmende Stoffe die Fibrinbildung sofort einsetzen würde. Das Fibrinogen schwimmt also frei im Blute und wird nach Angaben von Loeb, Morawitz und Nolf in der Leber gebildet. Soweit herrscht Einmütigkeit in der Auffassung. Auf welche Art und Weise das Fibrinogen in Fibrin übergeführt wird, und welche Stoffe dabei zur Verfügung stehen müssen oder wirksam werden müssen, wird von den Gerinnungstheorien verschieden beantwortet. Der erste Erklärungsversuch stammt von Alexander Schmidt. Es ist das eine rein fermentative Anschauung; sie spricht das Thrombin als das Fibrinferment an. Drei Faktoren sind zur Entstehung des Fibrins notwendig: Die fibrinogene Substanz, die als Globulin in der Blutflüssigkeit gelöst ist, das Thrombin und unterstützende Neutralsalze der Alkalien.

Morawitz hat diese Theorie erweitert und zur klassischen Geltung gebracht, indem er die Entstehung des Thrombins

weiter begründete. Das Thrombin hat seine Muttersubstanzen im Thrombogen, das ebenfalls gelöst in der Blutflüssigkeit kreist, und in der Thrombokinase, einem Produkt der zelligen Blutelemente, das bei deren Zerfall frei wird. Thrombogen und Thrombokinase ergeben das Ferment Thrombin, das zu seiner Entstehung ionisierte Kalksalze benötigt. Außerdem befinden sich im Blut gelöst kleine Mengen von Antithrombin, die etwa entstehende Thrombokinase neutralisieren können und damit eine intravaskuläre Gerinnung verhindern. Erst wenn nach Blutaustritt benetzbare Flächen vorhanden sind, geben die Thrombozyten Thrombokinase ab, und die Gerinnung geht vor sich. Das Schema der klassischen Blutgerinnungstheorie wäre demnach folgendes:



Im Jahre 1920 konnte R. Stephan über verblüffende Erfolge bei Blutungsübeln mit Röntgentiefenbestrahlungen der Milz berichten. Da er den eintretenden Blutungsstillstand und die Heilung auf eine Aufhebung der Gerinnungsstörung zurückführte, versuchte er dem Erfolg die wissenschaftliche Erklärung zu geben. Seine Gerinnungstheorie ist kolloidal begründet. Das Fibrin ist ein unlöslicher Stoff und ist in Form des Fibrinogens an hochmolekulare Eiweißabbauprodukte gebunden und so im Blutplasma kolloidal gelöst. Calciumsalze vermögen diese hochdispersen Eiweißmoleküle in niedrigdisperse überzuführen. Dadurch wird dem Fibrinogen diese lockere Bindungsmöglichkeit genommen, es kommt zur kolloidalen Ausfällung,und das unlösliche Fibrin tritt auf. Dem unwirksamen Thrombogen der klassischen Gerinnungstheorie entsprechen die hochmolekularen Albuminosen, dem wirksamen Thrombin die Calciumverbindungen der polipeptidartigen Abbauprodukte. Maßgebend für den Gerinnungsablauf ist die vorhandene Menge an proteolytischem Ferment, das durch eine unspezifische Steigerung der Proteolyse aktiviert werden muß. Das Schema dieser Theorie ist:



Die aktivierende Rolle spricht Stephan dabei den Thrombozyten zu. Zur quantitativen Analyse der Gerinnungsfaktoren hält er besonders die Bestimmung der Gerinnungszeit und die Plättchenzählung für notwendig. Nach Blutverlusten fand er eine Zunahme der Plättchenzahl und eine Beschleunigung der Gerinnungszeit. Von der Konzentration des „Fibrinfer-

ments im Blute" muß der „Gerinnungsbeschleunigungsfaktor" abhängig sein. Diesen errechnet er als den Quotienten aus der Gerinnungszeit des Normalblutes zur Gerinnungszeit von 20 Tropfen Normalblut mit 0,05 cm^3 Zusatz des zu untersuchenden Blutes. Der Gerinnungsbeschleunigungsfaktor ist für ihn der Ausdruck der Gerinnungsfähigkeit. Nach Röntgenbestrahlungen der Milz stieg die Gerinnungszeit an und erreichte nach 3—4 Stunden ihren Höhepunkt, dann aber sank sie wieder, zum Teil sogar unter die Norm. Der Gerinnungsbeschleunigungsfaktor dagegen stieg bis zur achten Stunde an und hielt sich ungefähr zwei Tage auf gleicher Höhe, um dann erst wieder herabzusinken. Auf die Frage, wie dieser Regulationsmechanismus zu erklären sei, weiß Stephan keine Antwort. Bei Basedowscher Krankheit, Hämophilie und eosinophiler Diathese trat die Beschleunigung der Gerinnungszeit verspätet oder gar nicht ein, doch nahm der Gerinnungsbeschleunigungsfaktor normal zu. Daraus schloß er, daß die Milzbestrahlung die Serumkonzentration an „Gerinnungsferment" erhöhe, also in gleicher Weise wie ein Blutverlust wirke. Da die Bestrahlung anderen lymphatischen Gewebes nicht dieses Ergebnis zeigte, sprach er die Reticulumzelle der Milz als die Trägerin der „spezifischen Gerinnungsfunktion" an.

Ebenfalls kolloidchemisch sind die Theorien von Herzfeld (Zürich), der von der Unlöslichkeit einer ganz reinen Eiweißsubstanz ausgeht, und Stuber und Heims Lipoidtheorie, die die Anwesenheit von Calcium nicht für notwendig erachtet. Diese Anschauungen sollen nicht näher betrachtet werden, da sie zu keiner größeren Geltung gelangten und nach den Ausführungen von E. Wöhlisch für widerlegt angesehen werden können. Wöhlisch kehrt zur klassischen Fermenttheorie zurück und macht sich dabei die Gedanken des Belgiers Nolf zu eigen, wonach alle zur Bildung des Fibrins notwendigen Substanzen im Blut gelöst vorhanden sind, daß also die Thrombokinase oder das Thrombozym oder Zytozym, wie es ja auch genannt wurde, nicht erst bei vorhandenen benetzbaren Flächen aus den Blut- und Gewebszellen frei wird. Unter dem Einfluß benetzbarer Körper findet eine eigenartige Reaktion statt, bei der die schon vorhandenen Stoffe, das Thrombogen, das Thrombozym und die Calcium-Ionen zusammenwirken und das Fibrinferment Thrombin bilden. Das auslösende Moment sind die „thromboplastischen Substanzen" Nolfs, und die aus Thrombozyten und Gewebselementen freiwerdenden Zellprodukte begünstigen den Vorgang.

Das auf diese Weise entstandene Thrombin entlädt in irreversibler Form die Fibrinogenultramikronen, diese lagern sich zusammen, und die Gelbildung ist vollzogen. Diese erweiterte fermentative Gerinnungstheorie hat gewiß ihre schwachen Punkte, vor allem darin, daß wir keine rechte Vorstellung von der Wirkungsweise der benetzbaren Körper haben, die ja den ganzen Vorgang in die Wege leitet. Auch diese Lehre ist eben

eine Theorie, deren Beweis noch aussteht. Immerhin hat sie eine große Wahrscheinlichkeit für sich; denn mit der Tatsache, daß bei Werlhofscher Krankheit trotz ausgesprochener Thrombopenie normale Gerinnung besteht, ist sie gut in Einklang zu bringen.

Nunmehr kann die Darstellung der krankhaften Zustände folgen, die wir nach ihrem Hauptsymptom unter dem Namen „hämorrhagische Diathesen" zusammenfassen. Blutungsneigung ist ein Symptom, das viele Krankheitsformen und -fälle gemeinsam haben, deren unterschiedliches Wesen schwer oder nicht ohne weiteres zu erkennen ist. Das Zeitalter der Bakteriologie versuchte, alle Krankheiten auf einen Nenner zu bringen, und man suchte nach einem Erreger, der alle diese Erscheinungen verursachen sollte, obwohl die frühesten Krankenberichte sich schon in ihrer klinischen Darstellung unterschieden.

Es war nun die Aufgabe der letzten Jahre, diese unitarische Auffassung zu widerlegen. Dies ist gelungen. Wenn auch die Trennung in fest umrissene Krankheitseinheiten noch nicht restlos durchführbar war, so sind uns einige, die auch allgemein als solche anerkannt werden, Beweis genug gegen die alte Anschauung. Ich möchte daher den Skorbut und die Hämophilie, die uns als Einheiten sicher sind, voranstellen und die übrigen hämorrhagischen Diathesen, deren Differenzierung etwas schwieriger und zum Teil auch noch umstritten ist, folgen lassen.

Der Skorbut

ist uns schon seit langer Zeit bekannt, er trat unangenehm bei längeren Seereisen in Erscheinung, im letzten Kriege war er noch häufig zu beobachten, und selbst heute, wo wir seine Aetiologie kennen und ihm therapeutisch erfolgreich begegnen können, ist er in Großstädten, vor allem im Frühjahr, noch anzutreffen.

Klinisch äußert er sich zunächst in Müdigkeit, und die erste objektive Erscheinung ist die *Stomatitis scorbutica.* Diese unterscheidet sich von anderen Stomatitiden dadurch, daß nicht nur die Papillenspitzen der Gingiva, sondern der gesamte Zahnfleischsaum um den Zahnhals herum dick aufschwillt und eine blaurote dunkle Färbung zeigt. Diese Stomatitis ist typisch und von anderen leicht zu unterscheiden. Das so veränderte Zahnfleisch ist natürlich Verletzungen stark ausgesetzt und blutet leicht. Wer es einmal gesehen hat, dem wird es differentialdiagnostisch keine Schwierigkeiten bereiten. In schweren Fällen kommt es zu einer weiteren klinischen Erscheinung. Es treten punktförmige Hautblutungen an den Extremitäten auf mit Bevorzugung der Haarfollikel. Später können auch noch Muskelblutungen hinzukommen. Das Blutbild zeigt eine normale Zusammensetzung, und die Blutzellen sind normal gebildet. Die Blutungszeit und die Gerinnungszeit sind normal. Der Rumpel-Leedesche Stauungsversuch fällt positiv aus. Dies besagt, daß das Gefäßsystem

einer durch erhöhten Innendruck herbeigeführten stärkeren Belastung nicht standhält. Die Gefäßwände müssen also geschädigt sein. Und zwar glaubt man, daß die interzelluläre Kittsubstanz einer pathologischen Veränderung unterworfen ist. Seit langem ist es bekannt, daß diese Schädigung durch *vitaminarme Nahrung* erzeugt werden kann. Die entsprechende Therapie beweist diese Annahme. Infolgedessen ist uns die Anamnese zur Sicherung der Diagnose ein wichtiges Hilfsmittel.

Die Möller - Barlowsche Krankheit

ist der Skorbut des Kindesalters und wird vorzugsweise durch die Ernährung mit gekochter Milch hervorgerufen. Hier finden wir schmerzhafte Auftreibungen der Knochen, vor allem sind die Orbita, die Rippen und das Becken von subperiostalen Blutungen befallen. Gelegentlich kann man sogar Loslösungen der Epiphysen sehen. Obwohl die vaskuläre Störung bei diesen Avitaminosen weitaus im Vordergrund steht und auch die hämorrhagische Diathese allein verschuldet, so ist zuerst von Naegeli 1897 darauf hingewiesen worden, daß es auch zu einer Markaplasie und zu einer Umwandlung in zellarmes Fasermark kommen kann. Diese Erscheinungen sind dann auch mit schwerster Anämie verbunden. Trotzdem ist die Blutungszeit und die Gerinnungszeit immer normal, die Plättchenzahl in seltenen Fällen nur unwesentlich verringert.

Der Skorbut stellt sich somit als eine durch Mangel an Vitamin C erworbene Krankheitseinheit dar, bei der die Gefäßwandschädigung zu multiplen Blutungen führt. Eine lokale Wundbehandlung beispielsweise der Stomatitis scorbutica ist deshalb nur in schweren Fällen angezeigt, bei denen dauernd neu entstehende Wunden einen großen Blutverlust bewirken können.

Wesentlich mühseliger war es, die

Hämophilie

aus der Gruppe der hämorrhagischen Diathesen herauszunehmen und sie als Einheit zu formulieren. Hier mußten viele andere Zweige der Wissenschaft mithelfen, um zum Ziele zu kommen. Die Erbwissenschaft hat einen großen Anteil daran. Der Name „Hämophilie" stammt von dem Berliner und Würzburger Kliniker Schönlein. Nach Schlößmanns Definition ist sie eine „angeborene, vorwiegend auf erblicher Uebertragung beruhende Konstitutionsstörung". Sahli hat zuerst feststellen können, daß alle echten Bluter die Gerinnungsverzögerung gemeinsam haben, und nahm an, daß alle Gewebe zu wenig gerinnungsfördernde Substanz enthielten. Doch haben Untersuchungen an Leichenorganen diese Annahme nicht beweisen können. Zudem kann das Merkmal der Gerinnungsverzögerung nicht dazu ausreichen, um die Diagnose Hämophilie zu stellen, da wir wissen, daß bei anderen hä-

morrhagischen Diathesen eine mitunter sogar sehr erhebliche Verzögerung nachweisbar sein kann. Beim anaphylaktischen Schock hat man Fibrinmangel gefunden, ebenso bei Funktionsstörungen der Leber und bei Phosphorvergiftungen. Schließlich sind auch noch die Störungen in der Gerinnung bei Hyperthyreosen und nach Strahlenschädigungen mit Thorium X zu nennen. Von diesen unterscheidet sich die Hämophilie durch die Erblichkeit ihrer Anlage.

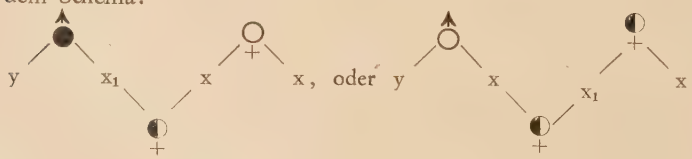
Man hat nun versucht, den Erbgang des Hämophiliefaktors zu erforschen. Schlößmanns Verdienst war es, an Hand von fünf württembergischen Bluterstammbäumen der alten Nasseschen Erbregel erneut Geltung zu verschaffen. Sie besagt, daß die Frauen von ihren Vätern her die Krankheit ihren Söhnen weitervererben, während die Lossensche die Fortpflanzung des Hämophiliefaktors durch den Mann leugnete. Schlößmann bewies die Hämophilie als geschlechtsgebundene rezesive Erbkrankheit und begründete dieses erbbiologisch mit der Hypothese von Lenz, wonach die Reduktionsteilung der Chromosome bei der gesunden Frau in zwei gesunde x-Faktoren,

bei der Konduktorin in einen gesunden und einen hämophilen Faktor stattfindet,

beim Mann entsprechend: Gesund,

und beim Bluter

Hierbei ist der y-Faktor immer rezessiv. Darnach müßten eigentlich auch echte Bluterinnen erzeugt werden können, wenn nämlich Bluter und Konduktorin eine Ehe eingingen. Töchter als Bluterinnen aus solchen Ehen sind aber nicht nachweisbar. Klinisch als echte Bluterinnen erscheinende Frauen haben sich bisher aber stets als Konduktorinnen mit heterozygoter Erbanlage herausgestellt, bei denen man annehmen muß, daß der hämophilie x_1-Faktor von dem gesunden x-Faktor nicht ganz überdeckt worden ist. Die Konduktorinnen entstehen nach dem Schema:



Eine Bluterin mit homozygoter Anlage wäre:

Da dieser Erbgang bisher noch nicht anchweisbar war, schließt K. W. Bauer, daß der Hämophiliefaktor bei doppeltem Zusammentreffen nicht existenzfähig sei. Darnach wäre er ein geschlechtsgebundener, rezessiver Letalfaktor. Wenn in einem hämophilieverdächtigen Krankheitsfalle der Nachweis der Erblichkeit als einziges in der noch zu erwähnenden Symptomenreihe fehlt, ist nach allgemeiner Anschauung die Diagnose Hämophilie auch dann statthaft, wenn wir sporadische Neuentstehung durch Mutation annehmen.

Das klinische Bild dieser Krankheit äußert sich in starken, schwer stillbaren Blutungen, die nach einem Trauma, doch auch spontan auftreten. Diese Blutungstendenz ist universell und von Geburt an vorhanden. Besonders gefährdet sind die Nase und das *Zahnfleisch beim ersten Zahndurchbruch und beim Zahnwechsel;* oft führt schon das Abbinden der Nabelschnur zum Verblutungstod. Blutungen ins Innere der Gewebe offenbaren sich als Hämatome und als die gefürchteten Gelenkblutungen. Dabei ist die Blutungszeit meist normal. Das bedeutet, daß der Gefäßapparat richtig reagiert. Der Rumpel-Leedesche Stauungsversuch und die Hecht-sche Probe mit der Saugglocke fallen negativ aus. *Erst mit dem Blutrückstrom setzt die gefährliche Nachblutung ein, die es mit sich bringt, daß eine gesetzte Wunde niemals per primam intentionem heilen kann.* Die Heilung geht über den Weg der Granulation, die natürlich wieder sehr leicht Verletzungen ausgesetzt ist. Merkwürdigerweise ist in solchen Fällen dann die Gerinnungszeit annähernd normal.

Das Blutbild der Hämophilie ist hinsichtlich der Zusammensetzung und auch morphologisch normal. Fonio hat in seinem Plättchenversuch allerdings die Inferiorität der hämophilen Thrombozyten dartun können. Dies Ergebnis wird heute so gedeutet, daß die Thrombokinaseabgabe der Plättchen und auch der Gewebszellen bei Blutern erschwert stattfindet; denn Thrombinmangel besteht nicht, nur ist das Gerinnungsprodukt sehr spät fertiggestellt und in seiner Festigkeit stark herabgesetzt. Die Erforschung des normalen Gerinnungsvorganges bildet hier den Schlüssel zur Lösung des Problems. Das Wesen der Krankheit ist uns also unbekannt. Die Schwere des jeweiligen Falles können wir nach Schlößmanns Meinung nur ungefähr an der Größe der Gerinnungsverzögerung erkennen. Die Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und der Fluorwerte und das Fehlen der Schutzstoffe gegen die Trypanosomenerkrankung sind bisher noch eine wenig auswertbare Tatsache. Ganz auszuschalten ist eine patholo-

gische Gefäßwirkung doch wohl nicht. Dies zeigen die Versuche von v. Bernuth, wobei die Kapillaren bei Blutern nach Durchtrennung sich nicht durch Verklebung schließen. Wenn diese Gefäßwirkung auf die Insuffizienz der Thrombozyten zurückzuführen sein sollte, müßten wir einen Zusammenhang von Gerinnung und Gefäßwirkung annehmen, was aber lediglich zu Gunsten einer Anschauung erzwungen werden könnte.

Während bei der Hämophilie die Gerinnung zwar sehr stark verzögert ist, schließlich aber doch eintritt, gibt es noch ein Krankheitsbild, bei dem das Blut völlig ungerinnbar ist. Es ist das die

Fibrinopenie,

die bisher nur in zwei Fällen bekannt geworden ist. Diesem Blute fehlt das Fibrinogen, auf dessen Zusatz die Gerinnung sofort eintritt. Da diese auf Leberschädigung zurückgeführte Krankheit sehr selten ist, spielt sie praktisch kaum eine Rolle. Um aus der Wirrnis der noch verbleibenden hämorrhagischen Diathesen, die auch als Purpuraerkrankungen zusammengefaßt werden, herauszukommen, möchte ich in meiner Darstellung E. Frank folgen. Frank hat an Hand der von Werlhof, Schönlein, Henoch und anderen Klinikern geschilderten Krankheitsfälle und an Hand der veröffentlichten Einteilungen bzw. Zusammenfassungen eine übersichtliche Ordnung geschaffen.

Er trennt zunächst die angeborenen von den erworbenen Krankheiten. Unter die angeborenen zählt er die Hämophilie und die idiopathische Form des von Glanzmann als

Thrombasthenie

bezeichneten Zustandes, der in Franks Darstellung der Pseudohämophilie entspricht. Die Gerinnungshemmung liegt hier in einer angenommenen fehlenden Opsonisation und Agglutination. Es besteht der Zustand der „Athrombie". Der kritische Wert der Plättchen liegt bei 40—50 000, also höher als bei der essentiellen Thrombopenie. Klinisch kann das Bild bald der Hämophilie, bald der essentiellen Thrombopenie ähnlich werden. Andererseits kann diese Pseudohämophilie auch durch erworbene Leberschädigungen entstehen. Die Degeneration des Leberparenchyms kann ihre Ursache in der akuten gelben Atrophie, Vergiftungen durch Phosphor oder Chloroform haben, auch werden Gelbfieber, langanhaltende Gallengangsverschlüsse und Zirrhosen angeschuldigt. Fibrinogenmangel kann hier nicht bestehen, da das zwar verspätet eintretende Gerinnungsprodukt doch sehr fest ist. Es muß die Ursache in einer Schädigung der spezifischen Leberfunktion liegen. Gefährlich wird die Krankheit durch ihre Blutflüsse, die erst so spät zum Stillstand kommen. Vor

allem sind die Schleimhäute sehr stark betroffen. Spontanblutungen sind vielfach nicht nachweisbar. Bei hinzukommenden Abdominalblutungen hält Frank eine Gefäßbeteiligung allerdings nicht für ausgeschlossen. Die Gerinnungszeit in vitro ist in leichten Fällen normal, verzögert sich erst bei längerer Dauer des Zustandes.

Die Zahlenverhältnisse und die Funktion der Thrombozyten sind für Frank weitestgehend der Maßstab der Beurteilung. Er nennt dies ja auch den „Ariadnefaden". Aus den Zahlenverhältnissen schließt er oft auf die Funktion. Dies konnte er am sinnfälligsten bei den Zuständen mit erheblicher Plättchenverminderung tun. Die idiopathische Form, deren Aetiologie uns unbekannt ist, bezeichnet er als essentielle Thrombopenie. Das ist die

Werlhofsche Krankheit.

Sie ist eine nicht erbliche, plötzlich entstehende akute oder chronische, zeitweilig exazerbierende Neigung zu unkomplizierten Blutungen in und aus dem Gewebe. Das Wesen der Krankheit besteht in plötzlich entstehenden und kritisch wieder vergehenden oder dauerndem Mangel an Thrombozyten. Die Plättchen selbst sind morphologisch normal. Der Zustand äußert sich in heftigen Blutungen als einmalige Attacke beim akuten Werlhof, doch ist ein Rezidiv möglich.

Die chronische Form unterscheidet sich von der rezidivierenden durch dauernd bestehende Plättchenwerte unter der Norm mit besonderen Blutungsperioden, die von Zeit zu Zeit auftreten. *Die Mundschleimhaut*, der Gaumen, die Streckseiten der Unterschenkel und auch umschriebene Teile des Rumpfes werden von den Blutungen betroffen. Die Hämorrhagien sind verschieden groß, von eben sichtbaren Pünktchen bis zu großen Sugillationen. Die Haarfollikel sind frei, intramuskuläre Hämatome wie bei Skorbut sind nicht zu finden. Die Blutungen nach außen sind unkompliziert, d. h. ohne Exanthem, ohne Quaddeln, die Gelenke sind im allgemeinen frei. Jegliche Entzündung fehlt. Die Zahnfleischwunden sind mit Blutborken bedeckt, es besteht keine Gingivitis oder Stomatitis. Die Blutungszeit ist bisweilen erheblich verlängert bei normaler Gerinnungszeit in vitro. Der Stauungsversuch nach Rumpel-Leede fällt positiv aus. Die Retraktilität des Gerinnsels ist erschwert, oft findet sie gar nicht statt. Die Schwere eines Falles läßt sich nach der Anzahl der Plättchen beurteilen. Duke stellte bei 60 000 Plättchen eine abnorme Blutungsneigung fest, die bei 10 000 sehr ausgeprägt sei. Frank stellte 35 000 als kritischen Wert auf. Unterhalb dieses sei die verlängerte Blutungszeit und die spontane Manifestation bis zu einem gewissen Grade eine Funktion der Plättchen. Dann besteht Thrombopenie.

Im Effekt kann der Thrombopenie die mangelnde Agglutinationsfähigkeit der Plättchen gleichkommen, dann haben wir das Bild der Thrombasthenie Glanzmanns. Frank lehnt hierbei eine Gefäßbeteiligung ab. Wenn die hämorrhagische Komponente überwiegt, nimmt er eine schon vorhandene Gefäßschwäche an, sei sie konstitutionell, durch senile Atrophie, Vasoneurose, Hypertonie, Praemenstrum oder das Climacterium bedingt. Zur Genese führt Frank eine abnorme Verteilung an. Bei Pepton- und Histaminvergiftungen und beim anaphylaktischen Schock schwinden die Plättchen in den peripheren Gebieten und sind in den erweiterten Lungen-. Leber- und Milzgefäßen wiederzufinden. Dies wäre aber schon eine symptomatische Thrombopenie. Diese „Verschiebungsthrombopenie" ist aber nur von kurzer Dauer.

Die essentielle Thrombopenie

kann auf einer Störung in der Bildung oder Erhöhung der Vernichtung beruhen. Das dynamische Gleichgewicht muß verschoben sein. Die Plättchen entstehen im Knochenmark. Die Megakariozyten bilden Pseudopodien, und durch Abschnürung werden die Plättchen frei. Zerstört werden sie wohl in der Milz. Da die Exstirpation der Milz eine vermutete erhöhte Zerstörungstätigkeit nicht rechtfertigte, bleibt als letzte Entstehungsmöglichkeit die Annahme einer Megakariozytenschädigung, die Frank histologisch im Fehlen der Azurgranula nachwies. Bis hierher gehen wir heute sicher; ob diese Zellschädigung nun zu erklären ist, bleibt eine Frage der Zukunft.

Der aus völliger Gesundheit heraus entstehenden essentiellen Thrombopenie steht nun die symptomatische gegenüber. Frank nennt sie

Aleucia haemorrhagica oder Panmyelophtisie.

Das ist die maligne Form der Thrombopenie. Die Diagnose ist seiner Formulierung nach sehr leicht, da die drei Hauptsymptome immer anzutreffen sind. Das sind:

1. Anaemia gravis,
2. Diphtherische Entzündung mit folgender Sepsis,
3. Morbus maculosus haemorrhagicus (Werlhof).

Das ist die schwerste Form einer Myelotoxikose und entspricht dem Bild der aplastischen Anämie Ehrlichs und der aregeneratorischen Naegelis. Hier zeigen die *Mundblutungen* einen Belag, *auch an den Tonsillen und am Gaumen* spielen sich diphtherische Entzündungen ab. Das Blut ist arm an Erythrozyten, es besteht aber keine Poikilozytose, dafür aber Neutropenie und Lymphozytose. Die Thrombozyten sind ganz gering. Frank hält den negativen Befund differentialdiagnostisch gegen die perniziöse Anämie für sehr wichtig. Milz, Leber und Lymphdrüsen sind nicht geschwollen. Es

fehlt auch die Hunter sche Zunge. Das Knochenmark sieht schmutzig gelbgrau aus. Diese Krankheit ist eine primäre Myelophtisis. Eine gesteigerte Blutzerstörung wie bei den hämolytischen Splenomegalien und der Perniciosa findet nicht statt. Das Schwinden der Granulozyten ermöglicht den Erregern der Sepsis den Eintritt in die Gewebe. In vielen Fällen ist die Aetiologie sichergestellt. Vergiftungen mit Arsen und Benzol führen zu diesem schweren Krankheitsbild. Auf gleiche Weise kann das Mark durch Strahlenwirkung geschädigt werden. Früher glaubte Frank nur an einen gradweisen Unterschied der Megakariozytenschädigung bei essentieller Thrombopenie und der bei Panmyelophtisie. Als er feststellte, daß bei Thrombopenie die Megakariozyten nicht vermindert, sondern nur ungranuliert sind, während sie bei der Aleukie die Azurgranula aufweisen, aber an Zahl vermindert sind, stand für ihn die Aleukia haemorrhagica als Krankheit sui generis fest. Die Veränderung des Knochenmarks kann auch auf anderem Wege erfolgen. Wenn die höher differenzierten Markzellen durch leukämische Infiltrate oder Tumormetastasen verdrängt werden, ist der Plättchennachwuchs in gleicher Weise gefährdet. Frank führt dann noch die splenopathische Aleukie an. Stephans Gedankengänge über die Bedeutung der Endothelzellen haben hier sicher befruchtend gewirkt, wenn eine splenopathische Markhemmung anerkannt wird.

Die Purpuraerkrankungen mit bevorzugter Gefäßaffektion kommen auch bei Frank zu ihrem vollen Rechte. Die von Schoenlein und Henoch beschriebenen Krankheitstypen faßt er zusammen. Das ist eine richtige Blutfleckenkrankheit, wobei die Gelenke und die Augenlider schmerzhaft geschwollen sind. Die Hämorrhagien treten nach Intervallen in immer neuen Attacken auf. Die abdominellen Blutungen äußern sich in Erbrechen, Koliken und Darmblutungen. Dazu kommen mäßige Temperatursteigerungen. Frank sieht nicht die Hämorrhagien als das Primäre an, sondern ein echtes *Exanthem*. Die Hämorrhagien haben dann erythematösen, urtikariellen oder papulösen Charakter. Auf dem Boden einer allgemeinen Gefäßwandschädigung, die hier auf einer Intoxikation beruht, kann erst der Blutaustritt zustandekommen. Frank nennt den Morbus Schoenlein-Henoch demnach eine „transsudative, exsudative Diathese mit fakultativ hämorrhagischem Charakter". *Auch ist das Zahnfleisch affaziert, es ist stark geschwollen, und Verletzungsblutungen wie Spontanblutungen greifen weitestgehend Platz.* Da die Blutungszeit und die Gerinnungszeit in vitro ganz normal sind, kommen die Blutungen im Munde zum spontanen Stillstand. Auch das morphologische Blutbild zeigt keine Abweichungen. Die hier lediglich vorliegende Lähmung der Kapillarenfunktion bewirken frische Sera, Arsen, Antimon, Goldsalze und die Aminobase Histamin. Diese hämorrhagische Kapillartoxikose ist eine Vergiftung mit histaminähnlichen Stoffen, die sich Frank bei bestimmter Flora im Darm entstanden denkt.

Schließlich ist noch die

Endotheliosis haemorrhagica

anzuführen, die mit der Endocarditis lenta in Zusammenhang gebracht wird. Die Kapillarfunktion ist dadurch aufgehoben, daß die Endothelien ihre spezifische Gefäßwirkung aufgeben und dafür zu wuchern beginnen. Das Blut kann ungehindert die Gefäßwände durchdringen. Die Gewebe reagieren auf Infekte nicht einmal mit einer Entzündung, so daß reine Blutungen wie bei essentieller Thrombopenie entstehen. Auch hier sind Schleimhautblutungen regelmäßig vorhanden, gewinnen aber keine Bedeutung, weil sie niemals heftig sind.

Hämorrhagien, die im Gefolge von septischen Allgemeininfektionen stehen, können auch wohl nur eine Gefäßwandschädigung analog der Endotheliosis haemorrhagica erzeugen, nicht aber zu einem Mangel an Thrombozyten führen.

Wenn man nun einen Querschnitt durch alle diese hämorrhagischen Diathesen zieht, so ist festzustellen, daß bei allen Formen eine Beteiligung der Mundschleimhaut, speziell der Gingiva, vorliegen kann. Nicht immer aber erscheinen sie von Bedeutung oder gar einer besonderen Behandlung bedürftig.

Behandlungsverfahren

Eine lokale Therapie ist erst dann angebracht, wenn mit den Zahnfleischblutungen eine akute Gefahr verbunden ist. Und diese besteht im Blutverlust. Folglich kann man alle Erkrankungen mit vorwiegendem Anteil des Gefäßapparates bei normaler Gerinnung ausschließen. Bei diesen können die Blutungen zwar häufig und immer an anderen Stellen auftreten, kommen aber stets von selbst zum Stillstand. Man wird demnach bei Skorbut, bei der hämorrhagischen Kapillartoxikose und bei Endotheliosis haemorrhagica kausale Therapie treiben, soweit das Wesen der Krankheit erkennbar ist.

Anders liegen die Verhältnisse bei Hämophilie, bei hepatischer Pseudohämophilie, bei essentieller, idiopathischer und symptomatischer Thrombopenie. Hier ist die Störung in der Gerinnung oder in der Thrombusbildung zu suchen, die stets die Verblutungsgefahr in sich birgt. Und gerade bei diesen Erkrankungen kommt den Zahnfleischblutungen eine bedeutende Rolle zu. Hier gelten in erster Linie natürlich die *Leitsätze der allgemeinen Wundbehandlung*, die alle darauf hinauslaufen, den normalen Wundheilungsvorgang zu fördern. Wenn bei größeren Wunden in der Mundhöhle wirklich einmal ein größeres Gefäß eröffnet worden ist, so ist die Gefäßunterbindung notwendig, als deren Urheber wir Ambroise Paré zu betrachten haben. Dann müssen die Wundflächen möglichst klein und glatt gestaltet werden, was unter Umständen mit dem Messer und durch Zusammenpressen der Wundlefzen zu erreichen ist. Die Wundnaht ist dabei ein gutes Hilfsmittel. Damit kann man zunächst den stärksten

Blutaustritt in jedem Falle einschränken. Schwieriger wird es dann, die sickernden Kapillarblutungen bei diesen Zuständen zum Stillstand zu bringen. Wir müssen weitere unterstützende Maßnahmen ergreifen, die sich nun je nach dem Falle richten werden. Bei der Hämophilie sahen wir die Gerinnungsstörung in einer verzögerten Thrombinbildung. Diese zu fördern sind viele Versuche gemacht worden, und letzten Endes müssen wir uns eingestehen, daß wir nicht mit Sicherheit einen Erfolg erreichen können. Immerhin stehen uns eine ganze Reihe Methoden und Präparate zur Verfügung, mit denen auch schon Erfolge zu verzeichnen sind. H. Seidel empfahl speziell bei Zahnfleischblutungen nach Extraktionen den *Korkdruckverband*, der durch seine Elastizität besonders günstig wirkte. Alte bewährte Mittel für die Blutstillung, die leider bei der Sucht, dem Neuen um jeden Preis den Vorzug zu geben, zu Unrecht in Vergessenheit geraten sind, aber heute noch in vielen Fällen unschätzbare Dienste leisten können, sind z. B. das Glüheisen und die indische Pflanzenfaser Penghawar Djambi, worauf besonders Sauerbruch in seinen Vorlesungen hinweist. Defibriniertes Blut, Serum und Organextrakte sind Mittel, die physiologisch wirken wollen. Morawitz fand, daß in nukleinreichen Organen wie Thymus reichlich gerinnungsfördernde Stoffe vorhanden sind, und nannte diese in Organextrakten und Gewebspreßsäften enthaltenen Substanzen Zellthrombokinase. Die gleiche Wirkung liegt wohl vor, wenn wir Muskelstückchen auf die Wunde auflegen. Man hat dann physiologisch wirkende gebrauchsfertige Präparate hergestellt, mit denen eine Gerinnungsbeschleunigung in vitro herbeigeführt werden kann. Fonios Coagulen soll Zytozym aus Rinderblutplättchen enthalten, und das Clauden — Fischl ist ein Lungenextrakt. Das Vivokoll ist eine physiologische, aufsaugbare Tamponade, Stryphnonbehandlung erzeugt eine Gefäßverengerung nach Art des Adrenalins nur in schwächerer Form, aber dafür anhaltender.

Alle diese Mittel werden einerseits zur symptomatischen Behandlung, andererseits auch zur allgemeinen Umstimmung je nach Art der Applikation und Dosierung verwandt. Ueber die Wirkungsweise der Präparate und Organextrakte ist man sich nicht einig, entsprechend den verschiedenen Anschauungen über den Gerinnungsvorgang. Von dem Gedanken ausgehend, daß die Hämophilie auf einer Hemmung der Glykolyse beruhe, ist die Therapie mit Jodoform - Milchsäure - Brei oder Chromsäure aufgebaut. Allen Gerinnungstheorien ins Gesicht schlagend erschien 1926 das „Nateina - Llopis", das mit einer Zufuhr der Vitamine A, B, C und D sehr gute Erfolge bei Hämophilie gezeigt haben soll. Entsprechend den Gedanken Stephans über die Bedeutung der Endothelzelle ist man auf eine Reizbestrahlung der Milz und in letzter Zeit auch des Knochenmarks gekommen. Diese Therapie würde wohl ihr Anwendungsgebiet bei thrombopenischen Erkrankungen finden, da ja der Entstehungs- und Vernichtungsort der Plättchen beeinflußt wird. Doch erscheint sie auch bei Hämophilie ge-

rechtfertigt. Andere Autoren haben die Erfolge nach Milzbestrahlung auf eine Zellzerstörung und damit auf eine Ausschaltung der Milztätigkeit zurückgeführt. Sie schlugen daher eine radikale Entfernung der Milz vor. Auch diese Therapie hat gute Resultate gezeigt, wie aus der nachfolgenden Krankengeschichte hervorgeht. Becker hat ferner eine Therapie empfohlen, auf die er durch angestellte Tierversuche gekommen ist. Er fand, daß durch Injektion von neutralen Farblösungen Aenderungen im Blutgerinnungsablauf eintraten im Sinne einer Beschleunigung und durch Vermehrung der Thrombozyten. Er schlägt deshalb das Kongorot als Haemo - Stypticum vor. Erfahrungen damit stehen noch aus.
Nun noch einige Worte über

zahnärztlich-prothetische Maßnahmen, die bei den perniziösen Zahnfleischblutungen

eine außerordentlich gute Unterstützung bieten. Den Korkdruckverband von H. Seidel habe ich bereits erwähnt, der auf einer elastischen Druckwirkung der das Zahnfleisch umfassenden freien Korkenden beruht, wie ja alle diese Maßnahmen zur Wundkompression oder zur Fixierung eines Tampons dienen. Gerade das letztgenannte kann sehr gut durch modifizierte orthodontische Apparaturen erreicht werden, die je nach Lokalisation der Wunde mit einem freifedernden Ende aus Kruppstahl versehen werden können. Ihre Anwendung ist allerdings auf die kleinsten Blutungen beschränkt. Bei größeren Wunden muß man schon zu einem Druckverband greifen, der seinen Halt an einer Kautschukprothese findet oder umständlicher zu einem Plattenverband, der nur die Wunde bedeckt oder intra- oder extraoral fixiert ist.

Mayoral legte bei bedrohlicher Zahnfleischblutung einen schnellhärtenden Gipsverband mit Mentholzusatz an. Diese Maßnahme kann aber nur provisorisch sein. Ernst hat brauchbare provisorische Verbände mit Vorteil auch aus zahnärztlicher Abdruckmasse und der Harvard - Basisplatte hergestellt, die noch mit Penghawar Djambi oder Stryphnongaze belegt wurden. Er hat in dem nachfolgend beschriebenen Krankheitsfalle mit gutem Erfolg eine Kautschukprothese verwandt, die nach Art der Knirscherprothese angelegt war und die blutenden Stellen mit überdeckte. Die unter sich gehenden Stellen wurden ausgefräst und vor dem Einsetzen mit Guttapercha ausgefüttert. Diese Maßnahme hatte drei Vorteile: Die Prothese saß fest und schloß dicht ab, durch die Guttaperchaunterfütterung wurde eine sehr wirksame Kompression ausgeübt, und drittens konnte sie mit *Pferdeserum* beschickt werden, das durch Zufuhr direkt gerinnungsfördernder Stoffe oder auch eine nach der Reiztheorie erklärbare gute Wirkung ausübte.

Wie im einzelnen Falle solche Prothesen angelegt sein müssen, dafür lassen sich keine allgemeingültigen Richtlinien aufstellen.

Maßgebend sind dafür die jeweiligen Mundverhältnisse und der Zahnbestand.

Kasuistik

Folgende Fälle von Patienten Ernsts mögen die bisherigen Ausführungen weiter veranschaulichen:

Der erste Fall betrifft einen 53jährigen Patienten, der bei Professor A. W. Meyer in Behandlung stand. Der Vorgeschichte ist zu entnehmen, daß im Mai 1931 bei dem Patienten wegen eines Karzinoms an der kleinen Kurvatur eine Magenresektion ausgeführt werden mußte. Heilungsverlauf bis auf Bauchdeckeneiterung ohne Komplikationen. Im Juli subfebrile Temperatur durch Eiterpfröpfe in den Tonsillen. Die Pfröpfe wurden ausgedrückt, Tonsillektomie wurde abgelehnt. Im Oktober 1931 mehrmaliges Ausbrennen der Tonsillen. Vorübergehend Fieber, darnach Wohlbefinden. Ab Dezember 1931 war der Patient wieder voll arbeitsfähig. Keinerlei Magenbeschwerden. In früheren Jahren war der Patient nie ernstlich krank, insbesondere hat er nie unter Neigung zu starken oder gar unstillbaren Blutungen gelitten.

9. 1. 1932. Der Patient hat seit 10 Tagen sehr starke Zahnfleischblutungen im rechten Oberkiefer an einer schlechtsitzenden Zahnbrücke, die im August 1931 angefertigt worden war. Außerdem blaue Flecke am Körper nach jedem Stoß oder jeder Injektion (Campolon, Calcium). Hämoglobin 63%. Des bedrohlichen Zustandes wegen Aufnahme in die Klinik. (Behandlung durch Professor A. W. Meyer, der Professor Ernst hinzugezogen hat).

10. 1. 1932. Die Blutung aus dem Zahnfleisch steht nur zeitweise nach Tamponade mit Stryphnon, Trichloressigsäure und Eisenchlorid. Stuhlgang: Teerfarben.

Blutungszeit 13 Minuten, Gerinnungszeit in vitro 11—20.
Hämoglobin 70 Sahli.

Leidlicher Allgemeinzustand, keine Bauchmetastasen nachzuweisen, die Milz ist nicht fühlbar.
3 mal 2 Tabletten Nateina.

11. 1. 1932. Bluttransfusion 600 ccm Gruppe A, ohne Reaktion. Zunächst Besserung, weiterhin zunehmender Verfall. Blutung aus jedem Stichkanal trotz aller internen Therpie (Professor F. Meyer). Schwarze reichliche Stühle, Darmblutungen. 3 mal 1 Tablette Nateina, 3 mal täglich Ventriculin. Temperatur 36,5, 37. Calciumgehalt des Venenblutes 10,5 mg%.

12. 1. 1932. 3 mal 1 Tablette Nateina, 3 mal täglich Ventriculin, 2 mal 4 Tropfen Vigantol. Temperatur 36,8; 37,4.

13. 1. 1932. 3 mal 1 Tablette Nateina, 3 mal täglich Ventriculin, 2 mal 4 Tropfen Vigantol, 5 ccm Clauden, 10 ccm Calcium. Temperatur 37,2; 37,2.

14. 1. 1932. Wie am 13. 1. Temperaturen 36,6; 36,8.

15. 1. 1932. 3 mal 1 Tablette Nateina, 3 mal 1 Teelöffel Ventriculin, 2 mal 8 Tropfen Vigantol, 5 ccm Clauden, 20 ccm Pferdeserum. Anlegen der Ernstschen Kautschuk-Guttaperchaschiene, worauf die Zahnfleischblutungen aufhören. Temperaturen 37; 37,2.
16. 1. 1932. 2 Tabletten Nateina, 2 Teelöffel Ventriculin, 8 Tropfen Vigantol, 20 ccm Pferdeserum, 5 ccm Clauden, 10 ccm Calcium, Bluttransfusion. Temperaturen 36,6; 37,2. Blutbild:

Hämoglobin 60
Erythrozyten 2,6 Mill.
Leukozyten 5000
Stabkernige 9%
Segmentkernige 47%
Eosinophile 2%, Lymphozyten 38%
Monozyten 2%, Jugendformen 2%.

17. 1. 1932. 4 Tabletten Nateina, 2 Teelöffel Ventriculin, 8 Tropfen Vigantol, Pferdeserum, Clauden, Calcium. Temperaturen 36,6; 37,2; 4 mal Stuhlgang.

18. 1. 1932. 4 Tabletten Nateina, 2 mal 1 Teelöffel Ventriculin, Pferdeserum, Temperaturen 37; 37,2.

19. 1. 1932. 1 Tablette Gelonida antineuralgica, 1 Tablette Medinal, Bluttransfusion. Blutungszeit 13 Minunten (Prof. Hirschfeld), Hämoglobin 60, Erythrozyten 3,8 Mill. (Professor Hirschfeld), Temperaturen 36,8; 37.

20. 1. 1932. 3 mal 1 Teelöffel Nateina, 5 ccm Coagulen, 10 ccm Calcium, Arsacetin. Temperaturen 37,4; 37,4.

21. 1. 1932. 3 mal 1 Teelöffel Nateina, 5 ccm Coagulen, 3 Pillen Arsacetin. Temperaturen 36,8; 37.

22. 1. 1932. 3 mal 1 Teelöffel Nateina, 5 ccm Coagulen, 1 Tablette Phanodorm, 3 Pillen Arsacetin, Röntgenbestrahlung der Röhrenknochen. Temperaturen 36,6; 37,2.

23. 1. 1932. 2 mal 2 ccm Hemoplastin, 1 Teelöffel Nateina, 1 Pille Arsacetin, Bluttransfusion 1200 ccm. Temperaturen 37,2; 37,8. Patient hat plötzlich nur noch Hämoglobin 20. Klagen über Schmerzen in den Röhrenknochen, dem Brustbein und den Gelenken. Große Hämatome fast an allen Injektionsstellen der Oberschenkel.

24. 1. 1932. 2 mal 1 Teelöffel Nateina, 2 Pillen Arsacetin, Calcium 1 Medinalzäpfchen, Bluttransfusion, Einlauf, Temperaturen 36,9; 37,2.

25. 1. 1932. Kampher, Hexeton, Cardiazol, Eukodal, Sympatol, Pantopon, Coffein, Tropfeinlauf. Temperaturen 36,8; 37. Puls 104. Man entschließt sich zur Splenektomie. Wenig Pernocton, wenig Aether. Die Milz ist doppelt faustgroß, ganz schwammig und brüchig. Außerordentliche Zerreißlichkeit der Gefäße und allen Gewebes. Keine Karzinommetastasen in der Bauchhöhle. Sorgfältigste Blutstillung. Es blutet aus jedem kleinsten Gefäß. Ein Drain, Bauchwandnaht, sofort hinterher Bluttransfusion 1400 ccm von zwei erprobten Spendern. Abends 11 Uhr Exitus.

Die Diagnose lautete: Maligne Thrombopenie mit Markaplasie.

Zweiter Fall: Frl. Br., 52 Jahre, früher nie Neigung zu starken Blutungen, 1913 Dysenterie. 1917 schwere Grippe, 1920 operierte Appendicitis, 1921 schwerer Autounfall mit Zahnverlust, Splitterbruch der Wirbelsäule. Sehr viele seelische Erschütterungen.

Nach schwerer Grippe 1929 erstmalig Zahnfleischblutungen beobachtet. Seit Mai am Körper größere Flecken; immer stärkere Zahnfleischblutungen. Die Patientin wird in Spezialbehandlung von Professor Schilling überwiesen.

Blutbild am 18. 7. 1931: Hb 93%, Erythrozyten 4 765 000, Index 0,98, Blutplättchen relativ 3 : 1000, absolut 14 295. Blutsenkung: Nach einer Stunde 40 mm, nach 2 Stunden 78 mm.

Blutungszeit stark verlängert, Gerinnungszeit leicht verlängert, Beginn nach 6 Minuten, komplett nach 7 Minuten.

Neigung zu Nasenbluten und Bildung blauer und grüner Flecke. Splenektomie wird angeraten.

Da Patientin eine Stellung in Aussicht hat für 1. 8., nachdem sie jahrelang stellungslos gewesen war, wird Nateina-Behandlung versucht. Am 28. 7. fühlt sich die Patientin etwas gebessert, hat noch etwas Zahnfleisch- und Nasenbluten, aber weniger Flecke. Erlaubnis zum Antritt der Stelle wird wegen dringender Notwendigkeit unter Verwarnung erteilt.

11. 8. 1931. Die Patientin hat während der Nacht durch schwere Darmblutungen etwa 1½ Liter Blut verloren. Beim Riechen an Salmiak hat sie sich Naseneingänge und Mund stark verätzt. Sie kommt morgens in lebensgefährlichem Zustand mit starken Nasen- und Zahnfleischblutungen in die Klinik. Die Patientin führt ihre Verschlechterung auf Aufregung und Ueberanstrengung in der neuen Stellung zurück. Hämogramm: 6500/1, — /4, 9, 17, 38/19, 12. Dicker Tropf. — P +++, B. P. —. Hb 51%, Erythrozyten 2,83 Millionen. F. J. 0,9. Blutplättchen nach Fonio: 0. Senkungsreaktion nach einer Stunde 35, nach 2 Stunden 77 mm. Blutungszeit 57,5 Minuten. Gerinnungszeit: Beginn 6, kompl. 7 Minuten. Rumpel-Leede usw. stark positiv. Große Ekchymosen, starkes Purpuraexanthem.

Splenektomie nachmittags 5 Uhr. Mächtige Vergrößerung der Milz mit Verwachsungen; ein kleiner Infarkt. Milzgewicht 310 g. Nach Ausbluten 255 g. Histologisch: Kranzförmige Leukozytenansammlung um die Follikel, verdichtetes Reticulum, sehr blutreiche Pulpa, sehr viel Pigment, sehr viel Monozyten.

Erfolg: 8 Tage lang Abstieg bis 43% Hb, 1,69 Millionen E. Dann in 1 Monat Aufstieg bis zu 75% Hb, 3,5 Mill. E.; F. J. 1,0. Blutplättchen vom Tage der Operation an steigend, nach 14 Tagen normale Werte. Blutungen sofort nach der Operation aufhörend. 17. 11. 1932. Hb 95%, 5,175 Mill. E., F. J. 0,93. Hämogramm: 10 200/1,5, 10/—, —, 1,5; 39,5/35; 12,5/P, + ½.

Blühendes Aussehen, Wohlbefinden, gute Arbeitsfähigkeit. Die Patientin ist bis heute völlig gesund geblieben, abnorme Blutungen sind nie mehr aufgetreten.

Die Diagnose lautete: Purpura thrombopenica.

Schilling und Nissen konnten von 12 erfolgreichen Fällen berichten, bei denen Wert auf eine frühzeitige Splenektomie gelegt wurde. Die Erfolge waren schnell und vollständig bezüglich der Blutung, und das Allgemeinbefinden der Patienten besserte sich ausgezeichnet.

So klar und so einleuchtend Franks Formulierungen erscheinen, so schwer kann es im praktischen Falle sein, die richtige Diagnose zu stellen und die entsprechende Therapie einzuleiten. In dem zweiten Falle ist an einem Morbus maculosus Werlhofii kaum zu zweifeln. Denn das dieses Krankheitsbild beherrschende Moment ist die Thrombopenie; es besteht keine Lymphozytose, keine Temperaturerhöhung, die schwere Anämie ist eben auf den großen Blutverlust zurückzuführen. Als Einziges paßt nur die Feststellung des Exanthems nicht recht in den Rahmen der Frankschen Formulierung. Hier ist aber die Frage aufzuwerfen: Ist in diesem Falle das Exanthem als Ursache oder als Folge der Hämorrhagien zu werten? Das ist aber wohl kaum noch zu

beantworten. Der Erfolg der Behandlung besagt jedenfalls, daß das Uebel an seiner Wurzel gepackt wurde.

Der erste Krankheitsfall dagegen stellt eine maligne Thrombopenie dar, denn es kommen die leichten Temperaturschwankungen, die Schmerzen in den Röhrenknochen, Brustbein und Gelenken hinzu. Die Lymphozytenwerte sind verhältnismäßig hoch gegen diese im zweiten Falle. Das Knochenmark war weitgehend verändert. Die Splenektomie blieb ohne Einwirkung auf die unaufhörlichen Blutungen.

Es sei mir noch gestattet, Herrn Professor Dr. Ernst zu danken, der mir die Anregung zu diesem Thema gab und meine Arbeit in zuvorkommendster Weise unterstützte und förderte.

Durch seine Vermittlung ist mir die Krankengeschichte des ersten Krankheitsfalles von Herrn Professor Dr. A. W. Meyer in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt worden.

Schriftennachweis:

Becker: Blutstillung durch Kongorot. Münch. med. Wschr. 1930, Nr. 10.
v. Bernuth: Ueber das Verhalten von Kapillaren bei Blutungsübeln. Klin. Wschr. 1925, S. 830.
Curschmann: Zur Diagnose hämorrhagischer Diathesen. Med. Klin. 1924, Nr. 49.
Dietrich: Allgemeine Pathologie. Berlin 1927.
Dimmel: Zur Therapie hämophiler Blutungen. Med. Klin. 1931, Nr. 3.
Driels: Zur Nateinabehandlung der Hämophilie. Zahnärztl. Rdsch. 1931, Nr. 26.
Fonio: Zur Behandlung der hämorrhagischen Diathesen und der Hämophilie durch das Koagulen. Dtsch. med. Wschr. 1916, Nr. 44.
Frank: Die hämorrhagischen Diathesen, in Schittenhelm: Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe 1926, Bd. 2.
Kantorowicz: Handwörterbuch der gesamten Zahnheilkunde. Leipzig und Berlin 1931.
Körzel: Zur Kenntnis der hämorrhagischen Diathesen. Inaugural-Dissertation Bonn 1928.
Landsberger: Zwei Fälle hämophiler Blutungen und ihre Behandlung. Zahnärztl. Rdsch. 1931, Nr. 17.
Mayoral: Bedrohliche Blutungen in der Mundhöhle. Zahnärztl. Rdsch. 1930, Nr. 44.
Morawitz: Mechanismen der Blutstillung. Dtsch. med. Wschr. 1926, Nr. 33.
— Ueber die Differentialdiagnose der hämorrhagischen Diathesen. Med. Klin. 1923, Nr. 3.
Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1931.
Neuffer: Ueber Milzbestrahlung bei Hämophilie. Münch. med. Wschr. 1921, Nr. 2.
Nissen und Schilling: Indikationen und Ergebnisse der Splenektomie als Frühoperation. Klin. Wschr. 1932, Nr. 13.
Peter: Gehaltener Vortrag zum Oesterreichischen Zahnärztetag in Wien. April 1931. Referat Zahnärztl. Rdsch.
Schilling: Splenektomie als Frühoperation II. Klin. Wschr. 1932, Nr. 16.
Schloeßmann: Die Hämophilie. Neue deutsche Chirurgie 1930, Bd. 47.
Schrader: Gelungene Zahnextraktion bei einem Hämophilen. Zbl. Chir. 1929, S. 271.
Seidel: Beiträge zur Therapie und Prophylaxe perniziöser Blutungen nach Zahnentfernungen. Dtsch. zahnärztl. Wschr. 1925, Nr. 17.
— Blutstillung im Munde. Münch. med. Wschr. 1925, S. 467.
Stephan: Blutung und Blutstillung. Münch. med. Wschr. 1921, Nr. 24.
— Reticulo-endothelialer Zellapparat und Blutgerinnung. Münch. med. Wschr. 1920, Nr. 11.
Vogel: Ueber Blutstillung bei Hämophilie. Zbl. Chir. 1929, S. 1867.
Walter: Beitrag zur Behandlung hämophiler Blutungen. Med. Klin. 1929, S. 495.
Wöhlisch: Kritisches Sammelreferat über das Wesen der Blutgerinnung. Dtsch. med. Wschr. 1925, Nr. 38.

Lebenslauf:

Am 25. Oktober 1908 wurde ich als zweiter Sohn des Berufsschullehrers August Thierfelder in Plauen i. V. geboren. Nach vierjähriger Volksschulbildung bestand ich Ostern 1919 die Aufnahmeprüfung am humanistischen Staatsgymnasium zu Plauen. Am 7. März 1928 erwarb ich dort das Reifezeugnis. Drei vorklinische Semester studierte ich in München und bestand am 20. November 1929 die zahnärztliche Vorprüfung. Nach dem ersten klinischen Semester bezog ich dann Ostern 1930 die Friedrich - Wilhelm-Universität zu Berlin und erwarb nach weiteren drei Studiensemestern am 19. Januar 1932 dort die Approbation als Zahnarzt. Seit Ostern 1932 bin ich in Dresden als Assistent in einer Privatpraxis tätig.